



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 **Offenlegungsschrift**

⑩ **DE 100 22 856 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:
A 61 K 31/381

②1 Aktenzeichen: 100 22 856.9
②2 Anmeldetag: 10. 5. 2000
④3 Offenlegungstag: 15. 11. 2001

DE 100 22 856 A 1

⑦1 Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦4 Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner, 81679 München

⑦2 Erfinder:
Hähnlein, Wolfgang, Dr., 67251 Freinsheim, DE;
Krämer, Klaus, Dr., 76829 Landau, DE;
Hasselwander, Oliver, Dr., 76829 Landau, DE;
Mueller, Walter, Prof. Dr., 67550 Worms, DE; Eckert,
Guenther P., 65835 Liederbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Therapeutische Kombination von Liponsäure und C1-Donoren zur Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems
- ⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure und C₁-Donoren, insbesondere S-Adenosyl-methionin und/oder 5-Methyltetrahydrofolat, zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems, Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.

DE 100 22 856 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure und C₁-Donoren zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems, Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.

[0002] Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketosäuren findet man Liponsäure in nahezu jeder Zelle eines Organismus. Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch ihre antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete (Biothiols in Health and Disease, Herausgeber Packer L. und Cadenas E., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong). So berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799–805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122–128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. Han D. et al. in American Journal of Physiology 273: R 1771–1778 (1997) postulieren einen Liponsäure-vermittelten Schutz gegen die Glutamat-induzierte Depletion von intrazellulärem Glutathion und versuchen damit eine mechanistische Erklärung für die in Ischämie-Modellen an Ratten beobachtete neuroprotektive Wirkungen von Liponsäure zu geben.

[0003] Gelistet sind Liponsäure-haltige Präparate derzeit zur Behandlung von Mißempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie. Formulierungen fester Salze von Liponsäure werden in der US-A-5,990,152 vorgeschlagen. Die US-A-5,994,393 betrifft eine weitere Modifikation von Liponsäure. Kombinationen von Liponsäure und Vitaminen zur Herstellung von Arzneimitteln werden in der EP 0 572 922 A1 beschrieben. Eine Kombination von Liponsäure als biokompatibles Disulfid mit einer essentiellen Fettsäure und gegebenenfalls weiteren essentiellen Nährstoffen wird in der WO 99/04782 angesprochen.

[0004] Der C₁-Metabolismus, d. h. die Übertragung aktivierter Ein-Kohlenstoff-Einheiten verschiedener Oxidationsstufen, besitzt grundlegende Bedeutung für eine Vielzahl lebenswichtiger Vorgänge. Beispielsweise dienen Tetrahydrofolatderivate bei einer ganzen Reihe von Biosynthesen als Donoren von C₁-Einheiten. Zu nennen sind beispielsweise die Synthesen von Methionin, Thymin und Glycin, bei denen bestimmte Derivate des Tetrahydrofolats Kohlenstoffatome beisteuern. Defizite in diesen Prozessen können sich in einer Vielzahl von Krankheitsbildern äußern.

[0005] Ein wichtiger Methylgruppendonator ist das S-Adenosylmethionin (SAM). Als ubiquitärer, in allen Zellen und biologischen Flüssigkeiten vorhandener Metabolit ist die Bedeutung dieser Substanz vielschichtig. Beispielsweise diskutiert Bottiglieri in Exp. Opin. Invest. Drugs (1997) 6 (4): 417–426 neuropharmakologische Aspekte des SAM und deren Auswirkungen auf die medikamentöse Behandlung von psychiatrischen und neurologischen Störungen. Eine ähnliche Übersicht bietet der Artikel von Bottiglieri et al. in Drugs 48 (2): 137–152 (1994). Schon sehr früh vermutete man einen Zusammenhang zwischen Folsäure-Defizienz und neurologischen Erkrankungen, vor allem affektiven Störungen wie Depressionen, so daß der Folsäure bzw. Metaboliten des Folsäurestoffwechsels mehrfach Bedeutung bei der Behandlung dieser Erkrankungen beigemessen wurde (Reynolds & Stramentinoli in Psychological Medicine, 13, 705–710 (1983)).

[0006] Beispielsweise schlägt die EP 0 482 493 die Verwendung von SAM oder auch anderer C₁-Donoren, wie 5-Methyltetrahydrofolsäure und 5-Formyltetrahydrofolsäure, zur Behandlung neurologischer Beeinträchtigungen von AIDS-Patienten vor. Gemäß der WO 99/37155 sollen mentale Probleme, wie depressive Zustände, behandelbar sein und kognitive Funktionen in Mensch und Tier unterstützt werden können mit Zusammensetzungen, die neben Tyrosin, einem oder mehreren Phospholipiden, einer oder mehreren Fettsäuren und/oder Johanniskraut auch methylierende Agentien, wie SAM, 5-MTHF, Folat, Betain oder Trimethylglycin, enthalten.

[0007] Gelistet wird SAM derzeit zur Behandlung entzündlich aktivierter degenerativer Gelenkerkrankungen, allerdings als Tosylat-bis(sulfat)-Salz. SAM ist nämlich extrem instabil, weshalb auch schon die EP 0 074 555 bestimmte SAM-Salze und -Derivate mit verbesserter Stabilität und Bioverfügbarkeit vorschlug.

[0008] Auch die zuvor erwähnten C₁-Donoren 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) und 5-Formyltetrahydrofolsäure (5-FTHF) werden in Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen diskutiert. So beschreiben die EP 0 382 019 und EP 0 388 827 die Verwendung dieser Substanzen in pharmazeutischen Formulierungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Behandlung depressiver Störungen bzw. organischer mentaler Störungen, die mit Depressionen einhergehen (vgl. auch Guaraldi et al. in Annals of Clinical Psychiatry, Vol. 5, 101–105 (1993) bzw. Passeri et al. in Ageing Clin. Exp. Res. 5, 63–71 (1993)).

[0009] Auch eine zur Stimulierung bestimmter immunologischer Parameter beschriebene homöopathische Zubereitung basiert auf einem komplexen Gemisch aus Vitaminen, Cofaktoren, Metaboliten und Enzymen, wozu auch Tetrahydrofolsäure, Liponsäure und SAM gezählt werden.

[0010] ZNS-Erkrankungen betreffen heutzutage große Bevölkerungsteile. Insbesondere aufgrund der Zunahme älterer Menschen und der damit steigenden Prävalenz altersbedingter Störungen des ZNS steigen die Patientenzahlen in diesem Bereich ständig. Ischämische Ereignisse, demyelisierende Vorgänge, Ablagerungen, Tumore, Traumata, Infektionen und häufig nicht näher erkennbare Ursachen führen zu neuronalen Veränderungen und oftmals Defiziten und zu einer damit verbundenen vielschichtigen Symptomatik unter Beeinträchtigung oder gar Verlust wichtiger Hirnfunktionen.

[0011] Überraschenderweise eröffnet die Kombination Liponsäure-vermittelter Wirkungen mit den Wirkungen von C₁-Donoren eine effektive Behandlungsmöglichkeit derartiger Störungen.

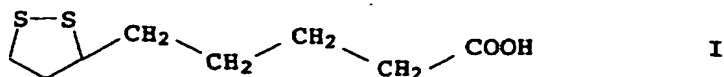
[0012] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon und wenigstens eines C₁-Donors zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

[0013] Die erfindungsgemäße Behandlung stellt eine Kombinationstherapie dar, d. h. die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon – im folgenden zwecks Vereinfachung als "Liponsäurekomponente" bezeichnet – und die Verwendung wenigstens eines C₁-Donors – im folgenden zwecks Vereinfachung als C₁-Donorkomponente bezeichnet – erfolgt in einem therapeutisch angemessenem Zusammenhang, insbesondere mit Blick auf optimale Wirksamkeit. So können die Liponsäurekomponente und die C₁-Donorkomponente prinzipiell ge-

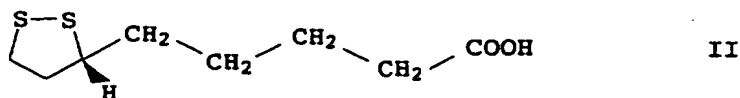
meinsam in einer Formulierung oder getrennt in wenigstens zwei verschiedenen Formulierungen verabreicht werden. Die letztere Möglichkeit beinhaltet sowohl die gleichzeitige, d. h. zu im wesentlichen gleichen Zeitpunkten erfolgende oder unmittelbar aufeinanderfolgende, Verabreichung, als auch die zeitlich beabstandete, d. h. zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgende, Verabreichung. Eine besondere Ausführungsform der zeitlich beabstandeten Verabreichung wird durch die abwechselnde Verabreichung beider Komponenten, beispielsweise mit einem Früh/Spät-Tagesrhythmus, realisiert.

[0014] Somit betrifft die vorliegende Erfindung sowohl die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon und von C₁-Donoren zur C₁-Donor-unterstützten Behandlung bzw. zur Liponsäure-unterstützten Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

[0015] Der Begriff "Liponsäure" bezeichnet erfindungsgemäß 5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure, auch Thioctsäure, Thioctansäure oder Thioctinsäure genannt, der Formel I



die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z. B. Racemate, als auch in Reinform, z. B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist die (R)-5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure der Formel II



[0016] Zu Liponsäurederivaten gehören insbesondere Metabolite der Liponsäure, also vor allem Dihydroliponsäure. Als weitere Metabolite sind Liponamid, Lipoyllysin, Di-6,8-bis-norliponsäure und Tetranorliponsäure zu nennen. Den Ausführungen zur Liponsäure entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

[0017] Die physiologisch akzeptablen Salze von Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Basenadditionssalze.

[0018] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten mit anorganischen Basen, beispielsweise Metallhydroxiden bzw. -carbonaten von Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetallen, oder mit organischen Basen, beispielsweise basischen Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Aminen der Formel NR₃R₄R₅, worin die Reste R₃, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl bzw. Mono- und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol oder 3-Amino-1-propanol, C₂-C₆-Alkylendiamine, wie Ethylendiamin oder Hexamethylentetraamin, gesättigte cyclische Amine mit 4 bis 6 Ringkohlenstoffatomen, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Morpholin, sowie weitere organische Basen, beispielsweise N-Methylglucamin, Kreatin und Tromethamin stehen.

[0019] Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Basen, z. B. Na-, K-, Mg-, Ca-, Zn-, Cr- und Fe-Salze.

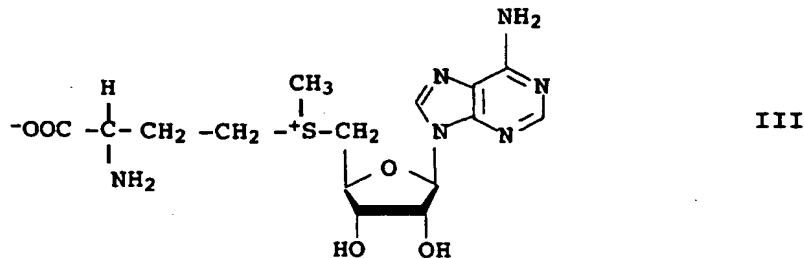
[0020] Der Begriff "C₁-Donor" bezeichnet Substanzen, die Ein-Kohlenstoff-Gruppen übertragen können. Dabei können diese Einheiten in verschiedenen Oxidationszuständen vorliegen, beispielsweise als Methyl-, Methylen-, Formyl-, Formimino- oder Methenylgruppe. Bevorzugt sind Methylgruppen. Erfindungsgemäß finden vor allem diejenigen C₁-Donoren Anwendung, die sich als Substrat von C₁-Transferasen eignen. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang vor allem Methyltransferasen, wie die Homocystein-Methyltransferase, auch als Methionin-Synthase bezeichnet, die Betain-Homocystein-Methyltransferase und Enzyme zur Methylierung weiterer Verbindungen, z. B. bei der Umsetzung von Ethanolamin zu Cholin, Guanidinoacetat zu Kreatin, N-Acetylserotonin zu N-Acetyl-5-methoxyserotonin (Melatonin), Noradrenalin zu Adrenalin, bestimmter Pharmaka zu methylierten Pharmaka, oder auch von Bausteinen bestimmter Makromoleküle, z. B. Nukleinsäurebasen zu methylierten Basen und Histidinresten zu 3-Methylhistidinresten.

[0021] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung sind brauchbare C₁-Donoren ausgewählt unter denjenigen, die am Folat-Stoffwechsel beteiligt sind, insbesondere N⁵-Methyltetrahydrofolat, N¹⁰-Formyltetrahydrofolat, N⁵,N¹⁰-Methylentetrahydrofolat, N⁵-Formiminotetrahydrofolat, N⁵-Formyltetrahydrofolat und S-Adenosylmethionin.

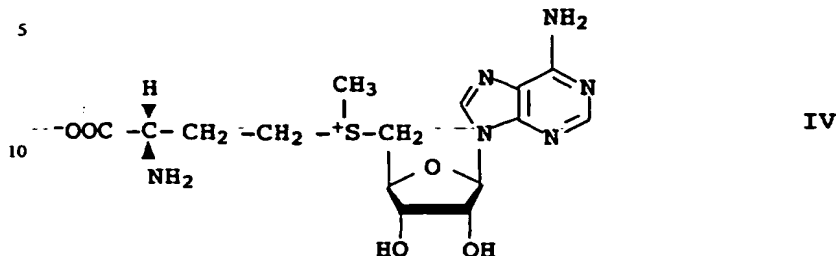
[0022] Weitere C₁-Donoren sind beispielsweise Di- und Trimethylglycin.

[0023] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Verwendung von N⁵-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) und/oder von S-Adenosylmethionin (SAM) bzw. Derivaten und physiologisch akzeptablen Salzen davon als C₁-Donoren.

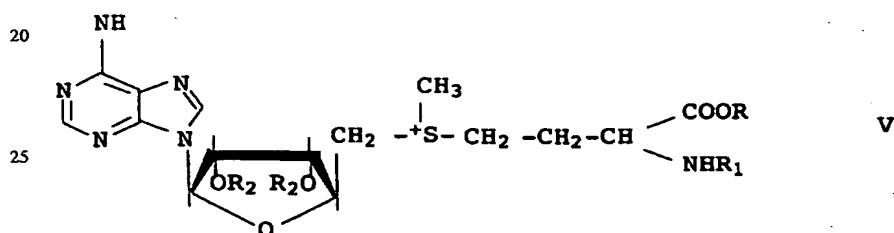
[0024] Der Begriff "S-Adenosylmethionin" bezeichnet erfindungsgemäß 2-Amino-3[(5'-desoxyadenosin-5'-yl)methylsulfonio]butyrat, auch Ademethionin genannt, der Formel III



die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z. B. Racemate, als auch in Reinform, z. B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist das (S)-2-Amino-3[(5'-desoxyadenosin-5'-yl)methylsulfonyl]butyrat der Formel IV



[0025] Zu den SAM-Derivaten gehören vor allem SAM-Amide und -Ester. Vorteilhaft sind SAM-Amide und -Ester, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysisierbar sind. Insbesondere gehören zu diesen Derivaten Verbindungen der Formel V



30 worin R für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen Rest mit 1 bis 35 Kohlenstoffatomen und bis zu fünf unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählten Heteroatomen steht, wobei R insbesondere für Reste, die sich von natürlichen Substanzen ableiten, wie Vitaminen, z. B. Tocopherol, Cofaktoren, z. B. Liponsäure, Fettsäuren, z. B. langkettigen aliphatischen Alkoholen mit vorzugsweise 26 bis 32 C-Atomen, Aminosäuren, etc., oder für C₁-C₆-Alkyl steht, und R₁ für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten

35 oder ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen Acylrest mit 2 bis 35 Kohlenstoffatomen und bis zu fünf unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählten Heteroatomen steht, wobei R₁ insbesondere für Reste, die sich von natürlichen Substanzen ableiten, wie Vitaminen, z. B. Tocopherol, Cofaktoren, z. B. Liponsäure, Fettsäuren, z. B. langkettigen aliphatischen Alkoholen mit vorzugsweise 26 bis 32 C-Atomen, Aminosäuren, etc., für C₂-C₁₂-Alkanoyl, oder für gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach durch C₁-C₆-Alkyl, Halogen, insbesondere Fluor und Chlor, oder C₁-C₆-Alkoxy-substituiertes Phenyl steht, und die Reste R₂ gleich oder verschieden sein und die Bedeutungen von R₁ besitzen können. Den Ausführungen zu SAM entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

40 [0026] Zu physiologisch akzeptablen Salzen von SAM bzw. SAM-Derivaten gehören Säure- und Basenadditionssalze sowie entsprechende Mischformen.

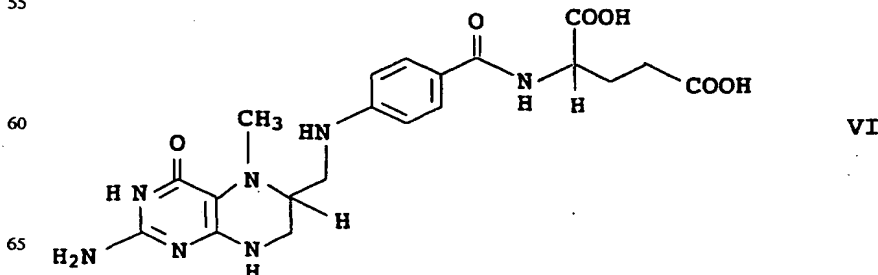
[0027] Zu den Säureadditionssalzen zählen Salze von SAM bzw. SAM-Derivaten mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z. B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen.

[0028] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von SAM bzw. SAM-Derivaten beispielsweise mit den oben in Zusammenhang mit Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten genannten anorganischen oder organischen Basen.

50 [0029] Zur Illustration seien die in der EP 0 074 555 beschriebenen SAM-Derivate und -Salze genannt.

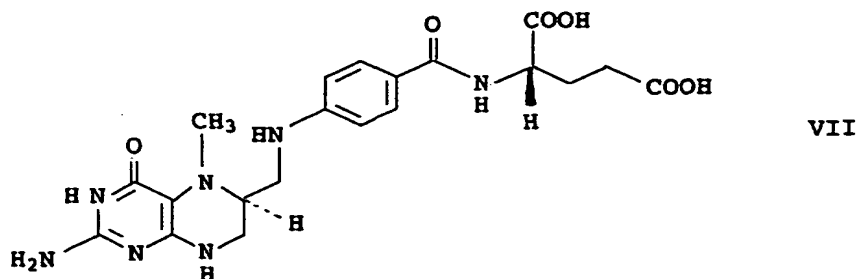
[0030] Erfindungsgemäß werden das 1,4-Butandisulfonat, das Tosylat und/oder das Sulfat von SAM bevorzugt verwendet.

[0031] Der Begriff "5-Methyltetrahydrofolat" bezeichnet erfindungsgemäß 5-Methyl-N-[5,6,7,8-Tetrahydropteroyl]glutaminsäure der Formel VI



die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z. B. Racemate, als auch in Reinform, z. B. R-

oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Bevorzugt sind das 6(R,S)-Racemat und das (6S)-Enantiomer, nämlich 5-Methyl-N-[(6S)-5,6,7,8-Tetrahydropteroyl]-L-glutaminsäure der Formel VII



[0032] Wie auch zu den SAM-Derivaten gehören zu den 5-MTHF-Derivaten vor allem 5-MTHF-Amide und -Ester. Vorteilhaft sind 5-MTHF-Amide und -Ester, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysisierbar sind. Den Ausführungen zu 5-MTHF entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

[0033] Zu physiologisch akzeptablen Salzen von 5-MTHF bzw. 5-MTHF-Derivaten gehören Säure- und Basenadditionssalze sowie entsprechende Mischformen.

[0034] Zu den Säureadditionssalzen zählen Salze von 5-MTHF bzw. 5-MTHF-Derivaten beispielsweise mit den oben in Zusammenhang mit SAM oder SAM-Derivaten genannten anorganischen oder organischen Säuren.

[0035] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von 5-MTHF bzw. 5-MTHF-Derivaten beispielsweise mit den oben in Zusammenhang mit Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten genannten anorganischen oder organischen Basen.

[0036] Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Ca-Salze des (6S)-Enantiomers bzw. des 6(R,S)-Racemats verwendet.

[0037] Neben der Liponsäure- und C₁-Donorkomponente kann die erfindungsgemäße Behandlung weitere Wirkstoffe mit einbeziehen. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich insbesondere um solche handeln, deren Wirkung der Liponsäure- bzw. C₁-Donor-vermittelten Wirkung ähnlich ist oder diese ergänzt. So kann es von Vorteil sein, zusätzlich zur erfindungsgemäßen Kombination, Antioxidantien, Antidementiva, Antiepileptika, Gematrika, Parkinsonmittel und Mittel gegen andere extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka und ähnliche Wirkstoffe zu verabreichen. Auch Vitamine, Cofaktoren, Spurenelemente und andere essentielle Nährstoffe können zweckmäßig sein. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, vor allem ω -3- und ω -6-PUFA, z. B. Docosahexaensäure bzw. Arachidonsäure; Neurotransmitter bzw. deren Vorstufen, vor allem Dopamin, Serotonin, Acetylcholin bzw. Cholin, Lecithin, Betain und Tyrosin; Phospholipide, vor allem Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin; Antioxidantien, vor allem Vitamin E und C, Flavonoide, Tocotrienole, etc. werden bevorzugt zusammen mit Liponsäure und SAM bzw. 5-MTHF verabreicht.

[0038] Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung basiert auf der Kombination von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon mit SAM, SAM-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon.

[0039] Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung basiert auf der Kombination von Liponsäure, Liponsäure-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon mit 5-MTHF, 5-MTHF-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon.

[0040] Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung basiert auf der Kombination von Liponsäure, Liponsäure-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon mit SAM, SAM-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon sowie mit 5-MTHF, 5-MTHF-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon.

[0041] Unter Störungen des Zentralen Nervensystems versteht man Störungen, die Rückenmark und vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße Behandlung kann auf einzelne Störungen sprich Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein, es können aber auch mehrere gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d. h. Syndromen, zusammengefaßt sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können.

[0042] Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem neurologische und psychiatrische Störungen.

[0043] Zu neurologischen Störungen zählen neurodegenerative Störungen, insbesondere mit Alterungsprozessen, demyelinisierenden Prozessen, ischämischen Ereignissen und/oder weiteren morphologischen Veränderungen, die mit neuronalen Veränderungen und insbesondere Defiziten einhergehen, z. B. Infektionen, Traumata, Tumore, Ablagerungen und/oder diffusen hirnatrophischen Veränderungen, in Zusammenhang stehende neurodegenerative Störungen. Zu erfindungsgemäß behandelbaren neurologischen Störungen gehören Beeinträchtigungen mentaler Funktionen, vor allem Demenz, insbesondere cerebrovaskuläre Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ, z. B. senile Demenz und Alzheimer-Erkrankung, insbesondere intellektuelle Defizite, wie Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), amnesische und kognitive Störungen, z. B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function); Multiple Sklerose; Parkinson; Epilepsie; Delirium; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, insbesondere Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in der Kindheit und Jugend liegt, wie Hyperaktivität bei Kindern; Narcolepsie und Schlafstörungen, z. B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen.

[0044] Zu psychiatrischen Störungen zählen Psychosen, z. B. vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z. B. nach Trauma, vor allem Hirnläsionen und diffusen Hirnschädigungen, bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotyp und wahnhaftige Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie Störungen bei Bela-

stung; dissoziative Störungen, Bewußtseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Angstzustände; Störungen des Sexuallebens, z. B. Impotenz des Mannes; depressive Zustände bei weiteren Erkrankungen, z. B. in Zusammenhang mit Fibromyalgie und Chronic Fatigue Syndrome; Eßstörungen, z. B. Anorexie oder Bulimie; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.

5 [0045] Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richten sich auf die Behandlung von Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen, vor allem von Lern- und Gedächtnisschwächen, insbesondere von Demenz.

[0046] Eine weitere bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Behandlung von Depressionen.

[0047] Insbesondere werden alterungsassoziierte Störungen des ZNS behandelt.

10 [0048] Erfindungsgemäß zu behandelnde Erkrankungen sind häufig gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d. h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten.

[0049] Durch die erfindungsgemäße Behandlung lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise dementielle Symptome, insbesondere solche mit Auswirkungen auf soziale Bezüge, eine Abnahme intellektueller Funktionen, z. B. Verwirrtheit, vor allem zeitlich und räumlich, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit sowie des Abstraktions- und Beurteilungsvermögens, ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der Stimmungslage, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzinationen, Ich-Störungen, Zerrfahrenheit, Ambivalenz, Autismus, Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahnideen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerte Spontaneität und Entschlußkraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, maniforme Syndrome, Erregungs- und Verwirrheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z. B. bei Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z. B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie, Hypochondrie und ähnliches.

[0050] Ein Aspekt einer Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne betrifft die Behandlung akuter oder chronischer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen; ein Zweck dieser Behandlung ist eine Linderung der Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen. Ein weiterer Aspekt betrifft eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe), insbesondere als Rezidiv- oder Phasen-Prophylaxe; ein Zweck dieser Behandlung ist es, das Auftreten der Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu vermeiden, wozu auch eine zeitliche Verzögerung des Auftretens zählt. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln.

[0051] Die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge an Liponsäurekomponente und eine wirksame Menge an C₁-Donorkomponente, in der Regel der pharmazeutischen, tierarzneilichen oder lebensmitteltechnologischen Praxis entsprechend formuliert, zugeführt. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und kann sowohl einer fachmännischen medizinischen (in der Regel Fremddiagnose) als auch einer nichtfachmännischen Beurteilung (in der Regel Selbstdiagnose) unterliegen, die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren miteinbezieht.

[0052] Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmaliges oder mehrmaliges tägliches Zuführen gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so daß einem zu behandelnden Individuum eine Tagesdosis von etwa 1 mg bis 5 g, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 1 g Liponsäure und von etwa 10 µg bis 10 g, vorzugsweise von etwa 100 µg bis 2 g wenigstens eines C₁-Donors, beispielsweise von etwa 10 mg bis 10 g, vorzugsweise von etwa 25 mg bis 2 g SAM oder von etwa 10 µg bis 20 mg, vorzugsweise von etwa 100 µg bis 10 mg 5-MTHF bei oraler Gabe, sowie von etwa 5 mg bis 1 g Liponsäure, etwa 10 mg bis 1 g SAM und etwa 100 µg bis 5 mg 5-MTHF bei parenteraler Gabe zugeführt wird.

[0053] Wirkstoffmengen und -anteile beziehen sich auf den aktiven Wirkstoff, so daß für Salze und Derivate eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat.

[0054] Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.

[0055] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, enthaltend

- i) Liponsäure, Liponsäurederivate oder physiologisch akzeptable Salze davon, und
- ii) wenigstens einen C₁-Donor, sowie

gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.

[0056] Erfindungsgemäße Mittel basieren daher auf einer Wirkstoffkombination und gegebenenfalls einer Formulierungsgrundlage.

[0057] Zu den Mitteln gehören insbesondere pharmazeutische Mittel und auch Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel. Die erfindungsgemäßen Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel besitzen außer einer ernährungsbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene und insbesondere auf die Behandlung erfindungsgemäßer Störungen gerichtete Funktion. Sie werden daher als funktionale Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel bezeichnet.

[0058] Die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung umfaßt als Wirkstoffkomponente i) Liponsäure, Liponsäure-

rederivate oder ein physiologisch akzeptables Salz davon. Gemische dieser Formen sind jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente i) aus Liponsäure, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-% und insbesondere zu mindestens 99 Gew.-% aus dem (R)-Enantiomer, wobei die gewichtsprozentualen Angaben auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffkomponente i) bezogen sind.

[0059] Weiterhin umfaßt die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente ii) wenigstens einen C₁-Donor. Bevorzugt sind die oben als besondere C₁-Donoren aufgeführten Wirkstoffe, vor allem SAM, SAM-Derivate und physiologisch akzeptable Salze davon bzw. 5-MTHF, 5-MTHF-Derivate und physiologisch akzeptable Salze davon. Gemische dieser Formen sind möglich, jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente ii) aus SAM, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-% und insbesondere zu mindestens 99 Gew.-% aus dem (S)-Enantiomer. Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente ii) aus 5-MTHF, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-% und insbesondere zu mindestens 99 Gew.-% aus dem (6S)-Enantiomer bzw. dem 6(R,S)-Racemat. Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente ii) aus einem Gemisch aus SAM und 5-MTHF, wobei vorstehende Ausführungen zu bevorzugten Zusammensetzungen entsprechend gelten. Auch hier sind die gewichtsprozentualen Angaben auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffkomponente ii) bezogen.

[0060] Weiterhin kann die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente iii) weitere Wirkstoffe umfassen, beispielsweise die oben in diesem Zusammenhang genannten Wirkstoffe.

[0061] Der Anteil der Wirkstoffkombination an der Formulierung ist größer als ein gegebenenfalls in natürlichen Quellen vorhandener Anteil. In diesem Sinne sind die erfindungsgemäßen Mittel im Hinblick auf die Wirkstoffkombination angereichert. Der Anteil der Wirkstoffkombination an der Formulierung beträgt vorzugsweise mindestens etwa 0,01 Gew.-%. Im Falle eines pharmazeutischen Mittels liegt der Anteil in der Regel bei etwa 1 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise bei etwa 5 bis 35 Gew.-% und insbesondere bei etwa 10 bis 30 Gew.-%, im Falle eines Nahrungs- oder Nahrungsergänzungsmittels gegebenenfalls entsprechend niedriger, wenn die Formulierung in größeren Mengen zugeführt wird.

[0062] Angaben in Gew.-% beziehen sich, sofern nicht anderes angegeben ist, auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

[0063] Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer pharmazeutischer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. DAB, Ph. Eur., BP, NF) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen. Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinne können auch einen Nährwert besitzen und deshalb allgemein als Nahrungskomponente verwendet werden. Auch essentielle Nährstoffe können dazu gehören.

[0064] Geeignete Hilfsstoffe können sein: Gleitmittel; Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge;

[0065] Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

[0066] Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtpulpen, Pürees oder getrocknete Früchte, beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelsmus, Tomatensauce, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milchweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchezucker. Typische Beispiele für Nahrungskomponenten sind Kleinkindnahrung, Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, diätetische Zubereitungen, wie Diät Drinks, Diätmahlzeiten und Diätriegel.

[0067] Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Kalium, Lithium, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor, Mangan. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Mangan. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und Linolensäure. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

[0068] Die Summe aus Wirkstoffkomponente und Formulierungsgrundlage beträgt 100 Gew.-%.

[0069] Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatinekapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Ab-

gabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

[0070] Die Formulierungen können beispielsweise auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden. Bevorzugt ist die orale Verabreichung.

[0071] Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es können Formgebungsschritte, gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvorgängen, durchgeführt werden, z. B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

[0072] Insbesondere können die Wirkstoffkomponenten gemeinsam formuliert werden. Sie können aber auch zunächst getrennt verarbeitet und anschließend in einer kompartimentierten, z. B. mehrschichtigen Arzneiform zusammengeführt werden. Dadurch kann möglichen Wirkstoffinkompatibilitäten und unterschiedlichen Wirkstoffeigenschaften, wie Bioverfügbarkeit, Stabilität, Löslichkeit und ähnlichem, Rechnung getragen werden. So ist es bevorzugt, zumindest die Wirkstoffkomponente i) in an sich bekannter Weise mit verzögerter Freisetzungseigenschaft zu formulieren. SAM

wird aus Stabilitätsgründen bevorzugt säureresistent formuliert.

[0073] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis von

i) Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon; und/oder

ii) wenigstens einem C₁-Donor,

gegebenfalls zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung von Liponsäure, Liponsäure-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon in Kombination mit wenigstens einem C₁-Donor.

[0074] Eine Ausführungsform dieses erfindungsgemäßen Gegenstandes betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel der oben beschriebenen Art mit einer Wirkstoffkombination. Unter diese Ausführungsform fallen auch Handelspackungen mit mehreren Mitteln in unterschiedlichen Dosierungen oder Formulierungen.

[0075] Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit zwei oder mehreren, räumlich voneinander getrennten, insbesondere pharmazeutischen, Mitteln, von denen wenigstens zwei Mittel verschiedene Wirkstoffe umfassen.

Bei diesen Mitteln kann es sich insbesondere um Monopräparate handeln, also vor allem solche mit Wirkstoffkomponente i) oder ii). In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung für die kombinierte Verwendung der i) bzw. ii) umfassenden Mittel.

[0076] Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel auf Basis von

i) Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon; oder

ii) wenigstens einem C₁-Donor.

[0077] Hierbei handelt es sich um Monopräparate. In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung 1 für die therapeutische Verwendung des Mittels in Kombination mit wenigstens einem weiteren Mittel auf Basis wenigstens eines C₁-Donors bzw. auf Basis von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, das nicht Teil der Handelspackung ist.

[0078] Es versteht sich, daß erfindungsgemäße Handelspackungen auch weitere Präparate, insbesondere wirkstoffhaltige Formulierungen, sowie umfassende auch über den vorstehend genannten Inhalt hinausgehende Instruktionen enthalten können.

[0079] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1

Pharmazeutische Mittel

a) Filmtablette mit Liponsäure und SAM

(Liponsäure 50 mg + SAM 200 mg)

SAM als 1,4-Butan-disulfonat	400 mg
Liponsäure	50 mg
Mikrokristalline Cellulose	250 mg
Kollidon CL	25 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Mg-Stearat	4 mg
Coating: Kollicoat MAE 30 DP	20 mg
Propylenglykol	3 mg
Talkum	4 mg

b) Filmtablette mit Liponsäure und 5-MTHF

(Liponsäure 100 mg + 5-MTHF 5 mg)

Liponsäure	100 mg	5
5-MTHF (als Ca-Salz)	6,8 mg	
Mikrokristalline Cellulose	200 mg	
Kollidon CL	10 mg	
Kolloidale Kieselsäure	3 mg	
Mg-Stearat	3 mg	10
Coating:		
Pharmacoat 600	6 mg	
Kollidon VA 64	4 mg	
Talkum	2 mg	
TiO ₂	2 mg	15

c) Filmtablette mit Liponsäure, SAM und 5-MTHF

(SAM 200 mg + Liponsäure 50 mg + MTHF 1 mg)

SAM als 1,4-butan-disulfonat	400 mg	
Liponsäure	50 mg	
5-MTHF als Ca-Salz	1,4 mg	
Mikrokristalline Cellulose	200 mg	25
Kollidon CL	25 mg	
Kolloidale Kieselsäure	6 mg	
Mg-Stearat	5 mg	
Coating:		
Kollicoat MAE 30 DP	25 mg	30
Propylenglykol	4 mg	
Talkum	5 mg	

Beispiel 2

35

Funktionales Nahrungsmittel

a) Riegel mit Liponsäure, SAM und 5-MTHF

(SAM 100 mg + 25 mg Liponsäure + 0,5 mg MTHF/Riegel (60 g))

40

SAM als 1,4-Butan-disulfonat	200 mg	
Liponsäure	25 mg	
5-MTHF als Ca-Salz	0,7 mg	45
Sirup aus Fructose	4,2 g	
Glucose	12 g	
Gebräuntem Zucker	3 g	
Glycerin	3 g	
Lecithin	124,3 mg	50
Gehärtetes Pflanzenöl	1,25 g	
Geröstete Haferflocken	19,6 g	
Puffreis	7 g	
Geröstete und gehackte Mandeln	5,6 g	
Kokosflocken	4 g	55

b) Müsli mit Liponsäure, SAM und 5-MTHF

(SAM 200 mg + Liponsäure 50 mg + 1 mg 5-MTHF/100 g Müsli)

60

Haferflocken	40 g	
Weizenflocken	27 g	
Rosinen	13 g	
Getrocknete Apfelscheiben	5,45 g	65
Getrocknete Aprikosen	3 g	
Weizenkeime	3 g	

Geröstete und gemahlene Haselnüsse
 Angereichertes Milchpulver, enthaltend
 SAM als 1,4-butan-disulfonat
 Liponsäure
 5-MTHF als Ca-Salz

6 g
 2,55 g
 400 mg
 50 mg
 1,4 mg

Patentansprüche

1. Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon zur Herstellung eines Mittels zur C₁-Donor-unterstützten Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.
2. Verwendung wenigstens eines C₁-Donors zur Herstellung eines Mittels zur Liponsäure-unterstützten Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 wenigstens eines C₁-Donors, der als Substrat einer Methyltransferase geeignet ist.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche wenigstens eines C₁-Donors, der am Folat-Stoffwechsel beteiligt ist.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche wenigstens ein C₁-Donors, der ausgewählt ist unter S-Adenosylmethionin, 5-Methyltetrahydrofolat, Derivaten und physiologisch akzeptablen Salzen davon.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen und von Depressionen.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von alterungsassoziierten Störungen des zentralen Nervensystems.
8. Mittel, enthaltend
 - i) Liponsäure, Liponsäurederivate oder physiologisch akzeptable Salze davon, und
 - ii) wenigstens einen C₁-Donor, sowie
 gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil wenigstens 0,01 Gew.-% beträgt.
10. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis von
 - i) Liponsäure, Liponsäurederivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon; und/oder
 - ii) wenigstens einem C₁-Donor,
 gegebenenfalls zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung von Liponsäure, Liponsäure-Derivaten oder physiologisch akzeptablen Salzen davon in Kombination mit wenigstens einem C₁-Donor.